

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

POUR

1116 N°

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre ROUAULT

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 16 décembre 1925, à Paris-VI°

Présentée et soutenue publiquement le 19

TRAITEMENT
DU CHANCRE MOU
PAR LA STREPTOMYCINE

Président : M. DEGOS, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat : **ROUAULT.**

Prénom : **Pierre.**

Date de soutenance :

Numéro d'ordre :

(Ces deux mentions seront complétées par le Service de la Bibliothèque).

ROUAULT (Pierre). — Traite-
ment du chancre mou par la
streptomycine. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1952, in-8°, 52 p.

*(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1952, N°).*

ROUAULT (Pierre). — Traite-
ment du chancre mou par la
streptomycine. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1952, in-8°, 52 p.

*(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1952, N°).*

ROUAULT (Pierre). — Traite-
ment du chancre mou par la
streptomycine. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1952, in-8°, 52 p.

*(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1952, N°).*

ROUAULT (Pierre). — Traite-
ment du chancre mou par la
streptomycine. — Paris, Imp.
R. Foulon, 1952, in-8°, 52 p.

*(Thèse Médec. (Etat), Paris,
1952, N°).*

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1952

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre ROUAULT

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Né le 16 décembre 1925, à Paris-VI^e

Présentée et soutenue publiquement le 19

TRAITEMENT
DU CHANCRE MOU
PAR LA STREPTOMYCINE

Président : M. DEGOS, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, RUE DEPARCIEUX, 29
1952



DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Baudouin, Brindeau, Carnot, Chevassu, Chiray, Clerc, Delbet, Guillain, Hartmann, Harvier, Laignel-Lavastine, Laubry, Lemierre, Lhermitte, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mulon, Ombrédanne, Rouvière, Sannière, Sébileau, Sézary, Tanon.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

Anatomie	OLIVIER (E.)	
Anatomie pathologique	DELARUE	
Bactériologie	GASTINEL (P.)	
Biologie médicale	VERNE (J.)	
Cancérologie médicale et sociale	HUGUENIN (R.)	
Carcinologie	OBERLING (C.)	
Chimie médicale	POLONOVSKI (M.)	
Cliniques chirurgicales	Hôtel-Dieu	BROCQ (P.)
	Saint-Antoine	CADENAT (F.)
	Salpêtrière	MONDOR (H.)
	Cochin	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)	
Clinique de cardiologie	DONZELOT (E.)	
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)	
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)	
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)	
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Clinique de puériculture	LELONG (M.)	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)	
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)	
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)	
Clinique des maladies des enfants	DEBRE (R.)	
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (F.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)	
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO	
Cliniques médicales	Hôtel-Dieu	BENARD (H.)
	Bichat	LAROCHE (G.)
	Cochin	MOREAU (R.)
	Pitié	LIAN (C.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	JUSTIN-BESANÇON (L.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEURVALLERY-RADOT (L.)	
Cliniques obstétricales	Tarnier	LANTUEJOUL (P.)
	Baudelocque	LEVY-SOLAL (E.)
	Port-Royal	LACOMME (M.)
Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)	
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires (<i>chaire à titre personnel</i>)	RICHET (C.)	
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)	
Clinique rhumatologique	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL (E.)	
Clinique urologique	FEY (B.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MOUQUIN (M.)	
Histologie	CHAMPY (C.)	
Génétique	LAMY (M.)	
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)	
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)	
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)	

Médecine légale
 Parasitologie et histoire naturelle médicale
 Pathologie chirurgicale
 Pathologie exotique
 Pathologie expérimentale et comparée
 Pathologie médicale
 Pathologie et thérapeutique générales
 Pharmacologie et matière médicale
 Physiologie
 Physique médicale
 Radiologie médicale
 Technique chirurgicale
 Thérapeutique

MM.
 PIEDELIEVRE (R.)
 GAILLIARD (H.)
 DE GAUDART D'ALLAINES (F.)
 LAVIER (G.)
 LEMAIRE (A.)
 BARIETY (M.)
 DE GENNES (L.)
 HAZARD (R.)
 BINET (L.)
 STROHL (A.)
 DESGREZ (H.)
 MOULONGUET (P.)
 TURPIN (R.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.
 Anatomie { CORDIER (J.-C.)
 Pr. s. ch.
 DEBEYRE (J.)
 DELMAS (A.)
 Anatomie pathologique { Mlle GAUTHIER-
 VILLARS (P.)
 Pr. s. ch.
 BUSSER (F.)
 Bactériologie { FASQUELLE (R.)
 NEVOT (A.)
 Biologie médicale { BOURLIERE (F.)
 ETTORI (J.)
 Pr. s. ch.
 Chimie médicale { JAYLE (M.-F.)
 Pr. s. ch.
 SCHAPIRA (G.)
 Dermato-
 syphiligraphie { DEGOS (R.)
 BULLIARD (H.)
 Pr. s. ch.
 Histologie { COLIJARD (R.)
 DESCLAUX (P.)
 Hydrologie { DEBRAY (C.)
 Hygiène { BOYER (J.)
 DEPARIS (M.)
 Médecine légale { DEROBERT (L.)
 GAULTIER (J.)
 Neurochirurgie { N...
 Neurologie { SEZE (S. DE)
 GRASSET (J.)
 LEPAGE (F.)
 Obstétrique { MAYER (M.)
 MERGER (R.)
 RAVINA (J.)
 VARANGOT (J.)
 Ophtalmologie { OFFRET (G.)
 DESVIGNES (P.)
 Oto-rhino-
 laryngologie { HALPHEN (E.)
 Pr. s. ch.
 MADURO (R.)
 Parasitologie { BRUMPT (L.)
 Parasitologie
 coloniale ff { CHABAUD
 Pathologie { ABOULKER (P.)
 chirurgicale { BAUMANN (J.)
 GOSSET (J.)

MM.
 Pathologie chirurgicale { HUGUIER (J.)
 LAURENCE (G.)
 LEGER (L.)
 OLIVIER (Cl.)
 PADOVANI (P.)
 POILLEUX (M.)
 ROUX (M.)
 RUDLER (J.-C.)
 VERNE (J.-M.)
 Pathologie expérimentale { MERKLEN (P.)
 BERNARD (J.)
 BOUDIN (G.)
 CASTAIGNE (P.)
 CONTE (M.)
 DECOURT (J.)
 DOMART (A.)
 Pathologie médicale { DREYFUS (G.)
 FAUVERT (R.)
 HAMBURGER (J.)
 KOURILSKY (R.)
 MAURIC (G.)
 MILLIEZ (P.)
 PERRAULT (M.)
 RAMBERT (P.)
 THIEFFRY (St.)
 TURIAF (J.)
 Pédiatrie { LAPLANE (R.)
 MARIE (J.)
 LEVY (Mlle J.)
 Pharmacologie { Pr. s. ch.
 CHEYMOL (J.-H.)
 Physiologie { BARGETON (D.)
 PARROT (J.-L.)
 Physique médicale { DOGNON (A.)
 Pr. s. ch.
 DJOURNO (A.)
 GOUGEROT (L.)
 Psychiatrie { BARUK (H.)
 Psychiatrie
 infantile { MICHAUX (L.)
 Stomatologie { CHAPUT (M^{me} A.)
 Thérapeutique { PERRAULT (M.)
 chargé d'enseign
 Urologie { KUSS (R.)

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM. BRINDEAU (A.) (*Obstétrique*), GATELLIER (J.) (*Clinique chirurgicale*),
LE LORIER (V.) (*Obstétrique*), VAUDESCAL (R.) (*Obstétrique*)

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale ..	{ AMELINE (A.) MENEGAUX (G.) PATEL (J.) SICARD (A.)	Clinique médicale	{ MARCHAL (G.) SOULIE (E.)
		Clinique obstétricale ..	{ DIGONNET (L.) ECALLE (G.) LACOMME (M.)
Clinique médicale	{ BOULIN (R.) BROUET (G.) CACHERA (R.) GARCIN (J.) HAGUENAU (M.) LENEGRE (J.)	Clinique ophtalmologique	RENARD (G.)
		Clinique O.R.L.	
		Clinique urologique ...	COUVELAIRE (R.)

MM.

Secrétaire de la Faculté MOREL (J.)
Secrétaire-adjoint Mlle CHAINTREUIL (G.)

Bibliothécaire en Chef Docteur HAHN (A.)
Bibliothécaires Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M.),
LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550211_0015

A LA MÉMOIRE DE MES PARENTS

A MA MÈRE

*En témoignage de mon amour.
Qu'elle trouve ici l'expression de
ma profonde reconnaissance.*

A MES SŒURS

A MON FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEGOS

Professeur de la Chaire des Maladies Cutanées et Syphilitiques
à la Faculté de Médecine de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de cette thèse.*

A MONSIEUR LE MÉDECIN LIEUTENANT-COLONEL PAGÈS
Professeur Agrégé du Val-de-Grâce

*Qui m'a inspiré le sujet de cette
thèse.*

*Il m'a accueilli dans son ser-
vice et m'a toujours prodigué ses
conseils avec bienveillance.*

*Il reste pour moi un exemple
et plus qu'un maître.*

AU SERVICE DE DERMATOLOGIE
DE L'HOPITAL DU VAL-DE-GRACE

Historique

Confondu depuis le xvi^e siècle avec le chancre syphilitique, le chancre mou fut individualisé en 1852 par BAS-SEREAU sur des arguments cliniques et expérimentaux (auto-inoculation). LAROYENNE et RÔLLET, en prouvant (1859-1862) l'existence du chancre mixte (chancre induré réinoculable), levèrent la dernière objection à cette distinction qu'affirma définitivement la découverte des germes spécifiques du chancre mou (DUCREY, 1899) et de la syphilis (SCHAUDINN, 1905). Ch. NICOLLE, dans sa thèse (1893), LENGLET, ITO (1913) et REENSTIERNA précisent les caractères anatomiques de la chancrèlle, les caractères cultureux et biologiques du bacille de DUCREY.

Les caractères rebelles du chancre mou expliquent la très grande variété des traitements proposés.

Les traitements visaient à guérir :

- la chancrèlle ;
 - le bubon.
-

Traitements du chancre

I. — TRAITEMENT LOCAL

Beaucoup de traitements furent proposés, quelques-uns furent efficaces, tous eurent de graves inconvénients ; tels :

1° L'extirpation chirurgicale pure et simple qui était une mauvaise méthode, car la proportion des chancrellisations était très importante.

2° La cautérisation : basée sur le peu de résistance du bacille de Ducrey à la chaleur.

3° Les caustiques dont les principaux furent :

- le nitrate d'argent ;
- l'acide chromique à 10 % ;
- le chlorure de zinc ;
- l'acide phénique.

4° Les désinfectants qui se montraient peu actifs. La poudre d'iodoforme était peut-être le plus efficace mais son odeur était pénétrante.

II. — TRAITEMENT GÉNÉRAL

a) BUBON NON SUPPURÉ.

Les bubons non suppurés étaient traités par application locale de pansements humides et le repos complet.

Puis la vaccination (Dmelcos I.V.) modifia, en la raccourcissant, l'évolution du bubon, mais on notait des accidents surtout chez les malades porteurs de lésions rénales ; en particulier des érythèmes polymorphes, des hématuries, des hématuries et hémorragies intestinales furent remarqués après un tel traitement. La protéinothérapie fut préconisée surtout par les auteurs allemands qui, par ailleurs, se trouvaient satisfaits de l'autohémothérapie et des injections de lait.

b) BUBON SUPPURÉ.

La vaccinothérapie était, là encore, le moyen le plus efficace sinon le plus bénin. Mais, on proposa aussi :

- l'électrocoagulation locale ;
- le drainage filiforme au crin de Florence ;
- les injections *in situ* d'antiseptiques.

TRAITEMENTS DES COMPLICATIONS

PHAGÉDÉNISME.

Sous anesthésie, l'application d'air chaud donnait quelques bons résultats, mais le traitement habituel consistait en cure I.V. de cyanure de mercure.

ANITES.

Elles étaient traitées par méchages iodoformés et par la résection des condylomes.

L'ère des antibiotiques bouleversa entièrement ces traitements du chancre mou. HANSCHÉLL et LEPINAY, en 1938, montrèrent l'action des sulfamides sur le bacille de Ducrey et son application dans le traitement du chancre mou. Le chancre mou devint alors une affection particulièrement bénigne. Par voie générale, 5 à 6 grammes de sulfathiazol

pendant quelques jours et l'application locale de poudre de sulfamides guérissaient toujours les formes non compliquées. Les bubons devaient parfois être incisés. Ce traitement, par son efficacité et ses nombreux avantages indiscutés, devait rester le seul jusqu'en 1947, date des premières expérimentations (MORTARA et SAITO) de la streptomycine sur le chancre mou.

La streptomycine

La découverte de la pénicilline ne devait être que la première étape d'une série de recherches tendant à établir le pouvoir bactériostatique de diverses substances extraites des myceliums ou des corps bactériens et à étendre leur domaine d'action à une série d'agents pathogènes résistants à la pénicilline. En 1943, WASKMANN, WOODRUFF et HORNING travaillèrent à extraire de l'*Actinomyces griseus* un antibiotique puissant qui fut isolé en 1944 à la station expérimentale d'agriculture de New Jersey University.

Ces recherches procédaient d'une constatation curieuse : la flore microbienne très polymorphe du sol disparaissait au contact de l'actinomyces. Il semblait donc que ce mycelium contient une substance inhibant le développement de tous les autres germes.

C'est au dépens des souches sporulées et mycéliennes de l'actinomyces qu'on peut extraire la streptomycine. Mais ces souches elles-mêmes se sont montrées inégalement actives.

D'abord préparée à l'aide de cultures en surface, la streptomycine fut obtenue ensuite à partir de cultures immergées d'un rendement très accru. Le milieu original de WAKSMANN et SCHUTZ était à base de glucose, de peptone, extrait de viande et chlorure de sodium. Primitivement, la streptomycine fut utilisée à l'état de sels, sulfate ou chlorhydrate. Par la suite, on s'adressa de préférence à une combinaison chloro-calcique complexe trichlorhydrate-

chlorure de calcium qui s'avéra mieux toléré par l'organisme. On l'obtient par hydrogénation catalytique de la streptomycine.

FORMULE

La streptomycine base a pour formule brute : $C_{21}H_{39}O_{12}N_7$; c'est une combinaison glucidique de streptidine 1-3-diguanidino 2-4-5-6 tétrahydroxy-cyclohexane et de streptobiosamine N méthylglucosamido-streptose.

PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

Le complexe chlorocalcique de streptomycine se présente comme une poudre blanche finement cristallisée, dépourvue d'odeur, très soluble dans l'eau et le soluté physiologique, insoluble dans les solvants organiques usuels. La solution préparée en dissolvant 0,35 g de produit dans 5 cm³ d'eau possède un pH qui se situe entre 4,5 et 7.

Le sulfate de dihydrostreptomycine revêt lui aussi l'aspect d'une poudre cristalline blanche, inodore, très soluble dans l'eau et le soluté physiologique, insoluble dans les alcools éthylique et méthylique, l'éther et le chloroforme.

Le pouvoir rotatoire de la solution aqueuse à 2 % est d'environ 90. La solution obtenue en dissolvant 1,32 g de produit dans 5 cm³ d'eau possède un pH compris entre 4,5 et 7. En milieu neutre, à la température ordinaire et à l'abri de toutes souillures, elles peuvent être conservées pendant une semaine sans diminution appréciable du pouvoir antibactérien.

TITRAGE

Pour exprimer l'activité de la streptomycine, l'on s'est adressé d'abord à l'unité biologique S de WAKSMANN qui équivalait à un millième de milligramme. Ultérieurement, le

pouvoir bactérien de la streptomycine fut déterminé à partir de deux étalons : un étalon de base et un étalon de travail, ce dernier étant un lot spécial de préparation homogène d'un sel de streptomycine, dont l'activité a été évaluée par comparaison avec l'étalon de base. Dans ces conditions l'unité, dite encore unité G, représente l'activité de la streptomycine contenue dans 1,38 microgramme d'étalon de base sèche pendant quatre heures à 56°.

INCOMPATIBILITÉS

L'emploi, comme solvants de la streptomycine, de solutions sulfamidées à pH élevé est à rejeter car leur forte alcalinité entraîne la décomposition de l'antibiotique. Diverses substances sont susceptibles d'entraver plus ou moins complètement le pouvoir bactériostatique de la streptomycine, mais l'on ignore encore si elles agissent de même à l'égard de son dérivé hydrogéné. Un tel processus revêt son maximum d'intensité avec la cystéine (DENELWATER et collaborateurs, REILLY et WAKSMANN). Cet effet de la cystéine est d'ailleurs réversible après addition d'iode. D'autres dérivés soufrés comme l'acide thioglycollique, le sulfite, l'hydrosulfite et l'hyposulfite de sodium possèdent, à un degré moindre toutefois, une action similaire à celle de la cystéine.

L'antagonisme de l'urée vis-à-vis de la streptomycine est aujourd'hui démontré (FITZGERALD et BERNHEIM). Le même phénomène se retrouve, quoique atténué, avec certaines uréides.

Enfin, FEIGER, GREEN et WAKSMANN ont insisté sur le pouvoir neutralisant très marqué de l'acide ascorbique. Il convient, toutefois, de noter que, sur le plan clinique, la concentration de l'acide ascorbique dans le sang, après son administration aux doses usuelles, n'est pas assez forte pour inhiber l'action antibactérienne de la streptomycine.

TOXICITÉ EXPÉRIMENTALE

Les premiers échantillons de streptomycine renfermaient diverses impuretés auxquelles on rapporte légitimement certains phénomènes toxiques. Un incontestable progrès fut réalisé par l'emploi de streptomycine chlorocalcique ; la fréquence et l'intensité des réactions secondaires diminuèrent sensiblement. Avec l'apparition de la dihydro-streptomycine, dont la toxicité est encore moindre, la tolérance par l'organisme s'est à nouveau améliorée.

Chez l'animal, l'intoxication aiguë par la streptomycine ou par son dérivé hydrogéné détermine des troubles de l'équilibre et de la marche traduisant une atteinte vestibulaire. Secondairement apparaissent des modifications de la respiration qui devient lente, irrégulière, entrecoupée de pauses.

Des phénomènes d'ordre circulatoire et neuro-végétatif, tels que vaso-dilatation périphérique, hypotension artérielle, contraction de l'intestin et de l'utérus isolés ont été observés jadis avec certains lots de streptomycine. Dus à des impuretés dont l'action reproduit celle de l'histamine, ils ont disparu depuis que l'on s'adresse à des produits purifiés. Ont également disparu les manifestations urinaires attribuables à ces mêmes impuretés.

ACTIVITÉS EXPÉRIMENTALES

ACTIVITÉ IN VITRO.

Germes Gram négatif.

Le champ d'action de la streptomycine intéresse de nombreux germes Gram négatif, en particulier le bacille de Ducrey.

ACTIVITÉ *IN VIVO*.

L'activité *in vivo* de la streptomycine a été démontrée dans de nombreuses infections expérimentales : en particulier sur *Hemophilus ducreyi*.

MODE D'ACTION.

La streptomycine agit par un double mécanisme.

— Action bactériostatique :

La reproduction des organismes microbiens est suspendue tant que dure leur contact avec l'antibiotique.

— Action bactéricide :

Celle-ci a été mise en évidence *in vitro* sur un grand nombre de germes. Pour qu'une telle action se produise, il faut une concentration en streptomycine supérieure à celle engendrant des effets bactériostatiques.

Il faut aussi que le contact avec l'antibiotique soit prolongé. LEVADITI et HENRI ont constaté au microscope des altérations morphologiques très prononcées : arrêt dès la pullulation, modifications tinctoriales, aspect de dégénérescence, lyse plus ou moins complète des souches microbiennes en expérience.

ACCOUTUMANCE DE LA STREPTOMYCINE

Il s'est avéré que des micro-organismes originellement sensibles aux antibiotiques peuvent à la longue se montrer réfractaires à leur action. Ce phénomène, décelable *in vitro* et *in vivo*, apparaît plus rapidement avec la streptomycine qu'avec la pénicilline, mais l'indépendance à cet égard est absolue entre les deux antibiotiques. De ce qu'un germe est devenu résistant à la pénicilline, on ne saurait, en aucune façon, conclure qu'il le sera également vis-à-vis de la streptomycine.

A l'encontre de la pénicillino-résistance, qui est généralement transitoire, les bactéries qui ont acquis une certaine résistance à la streptomycine se maintiennent en cet état pendant un temps assez long.

La streptomycino-résistance paraît liée en partie à la réaction du milieu de culture (le pouvoir antibactérien est accru en milieu alcalin) et à la densité de l'inoculum. Sa rapidité d'apparition varie selon les espèces.

SYNERGIES MÉDICAMENTEUSES

L'expérimentation sur l'animal aussi bien que les observations cliniques montrent que la streptomycine subit un notable accroissement de son pouvoir antibactérien lorsqu'on lui associe divers antibiotiques, en particulier il se produit une véritable synergie médicamenteuse avec les sulfamides dans le chancre mou.

CIRCULATION DANS L'ORGANISME

La circulation de la streptomycine et celle de la dihydro-streptomycine dans l'organisme offrent de grandes analogies.

Administrés par voie sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse, ces antibiotiques passent rapidement dans le sang circulant. La teneur du sang en streptomycine s'accroît lorsque la dose injectée l'est, non plus en une fois, mais répartie en plusieurs injections.

Lorsqu'on l'introduit par voie parentérale, la streptomycine est en grande partie éliminée par les urines, selon un rythme assez rapide, et par la bile en bien moins grande quantité.

MODE D'INJECTION

Les injections intra-musculaires représentent le mode d'injection usuel de la streptomycine. Pour éviter qu'elles soient douloureuses, il importe d'utiliser des solutions dont la concentration n'excède pas 200 mg par centimètre cube. Dans ce but, la quantité de solvant ajoutée dans le flacon contenant 1 gramme de streptomycine base ne devra pas être inférieure à 4 centimètres cubes.

Afin de faciliter la tolérance *in situ*, on changera à chaque fois le lieu de l'injection. On peut également incorporer aux solutions un anesthésique local soit 0,50 à 1 cm³ de procaine à 1 pour 100.

INCIDENTS DE LA STREPTOMYCINE

La streptomycine peut donner lieu à divers incidents le plus souvent transitoires, et relativement bénins mais qui n'en expliquent pas moins la surveillance étroite des malades pendant le traitement. Ce sont :

1° DES RÉACTIONS LOCALES.

Caractérisées par une douleur et une inflammation localisées au point d'injection.

2° DES RÉACTIONS GÉNÉRALES.

Elles consistent en des céphalées, malaises, poussées thermiques, amaigrissement, arthralgies et myalgies, nausées et vomissements. Ces derniers peuvent céder à l'administration de phénergan (Ch. DAMADE et DULONG DE ROSNAY).

3° DES RÉACTIONS CUTANÉES.

Elles consistent en réactions diverses généralement prurigineuses et justiciables des antihistaminiques de synthèse. L'érythrodermie a été signalée.

4° DES MANIFESTATIONS HÉPATIQUES.

L'ictère catarrhal a été signalé par J. DECOURT, GUILLEMAIN, JUPEAU.

5° DES MANIFESTATIONS RÉNALES.

Sans grande gravité, elles se traduisent par de l'albuminurie, de la cylindrurie ou encore par une hématurie microscopique.

6° DES MANIFESTATIONS NERVEUSES.

L'atteinte de la huitième paire crânienne représente l'accident majeur de la streptomycinothérapie, elle s'observe de préférence chez les malades qui ont reçu de fortes doses de streptomycine ou suivi un traitement prolongé. Elle peut aussi bien affecter l'appareil vestibulaire que l'appareil cochléaire.

Ces derniers incidents ne se rencontrent jamais dans le traitement de la chancrelle, les doses de streptomycine étant trop faibles. Il est à noter d'ailleurs, qu'à part les réactions locales, nous n'avons jamais observé d'incidents lors du traitement de la chancrelle par la streptomycine.

ACCIDENTS DE SENSIBILISATION CHEZ LES SUJETS MANIPULANT LA STREPTOMYCINE

Ces accidents consistent en céphalées, vertiges, nausées et surtout en manifestations cutanées caractérisées par du prurit palpébral et des éruptions eczématiformes généralement localisées aux mains, à la face, aux régions orbitaires et péri-buccales. P. MOLLARET estime que les deux précautions suivantes suffisent à en réaliser la prophylaxie :

1° se ganter pendant les injections et pendant les soins des malades (les urines sont aussi sensibilisantes que la solution);

2° se laver les mains aussitôt après avoir déposé les gants. Ne point se frotter les yeux, les narines, etc. auparavant.

Historique de l'emploi thérapeutique de la streptomycine en vénérologie

Les premiers essais de la streptomycinothérapie en vénérologie eurent pour but de montrer si, comme pour la pénicilline, cet antibiotique avait des effets sur le tréponème. Dès 1945, HERREL et NICHOLS, dans 4 cas de syphilis récente traités par des doses de streptomycine allant de 10 à 12 g, constatent la disparition temporaire du tréponème à l'ultramicroscope. Mais en 1946 FISKEN et GRUNZIT s'élèvent contre cette affirmation et montrent l'absence d'efficacité de la streptomycine sur le tréponème aux doses de 1.000 à 3.000 unités. HERREL, lui-même en 1947, convient que ses résultats n'étaient pas convaincants et que les effets de la streptomycine ne sont que passagers, du moins aux doses employées par lui.

Il était naturel qu'après la syphilis, on essaye sur d'autres infections vénériennes l'activité de la streptomycine. C'est ainsi qu'*in vitro*, MORTARA et SAITO, en 1946, notèrent la grande activité de cet antibiotique sur le bacille de Ducrey en comparaison de celle de la pénicilline. Cette étude fut reprise par WETHERBEE et HENKE qui expérimentèrent la sensibilité *in vitro* de 16 souches à la streptomycine et à la pénicilline. En ce qui concerne le bacille de Ducrey, ils notèrent : *action inhibitrice transitoire de la pénicilline* et ils constatèrent que la streptomycine inhibe les cultures de bacilles de Ducrey à la concentration de 4 unités par centimètre cube et conclurent à un pouvoir inhibiteur moyen.

Des essais expérimentaux sur le lapin furent tentés par MORTARA et SAITO qui constatèrent l'action favorable de la streptomycine dans l'infection chancreuse expérimentale du lapin.

Les premières observations de malades traités par la streptomycine parurent en février 1948 et sont dues aux auteurs américains H.-L. HIRSH et S.-R. TAGGART.

Dans leur publication, il s'agissait de 15 malades non sélectionnés et qui reçurent la streptomycine dès le diagnostic de chancre mou posé.

Le diagnostic était porté soit par recherche directe de bacilles de Ducrey, soit par culture du pus, soit enfin par intra-dermo-réaction Dmelcos positif.

SCHÉMA DU TRAITEMENT DE HIRSH ET TAGGART

Un gramme de streptomycine par jour, divisé en doses égales en six injections toutes les quatre heures.

Un seul patient fut traité par 2 grammes de streptomycine par jour.

ANALYSE DE LA PUBLICATION.

Sur ces 15 premiers malades, 14 sont des noirs, un seul est de race blanche (13 hommes pour 2 femmes seulement).

Parmi les 13 hommes, on relève :

- 10 chancres ;
- 2 bubons isolés ;
- 1 malade ayant chancre et bubon associés.

Les 2 femmes présentaient toutes deux des chancres sans bubons.

Toutes ces lésions existaient depuis un délai de sept jours à trois mois suivant les cas. Certains malades avaient déjà eu un traitement antérieur. Deux malades avaient été traités par les sulfamides, 1 par la pénicilline,

1 enfin avait eu les deux thérapeutiques, sulfamides et pénicilline. Chez ces 4 malades, ces thérapeutiques s'étaient révélées décevantes, aucune amélioration n'ayant été notée.

HIRSH et TAGGART traitèrent ces malades jusqu'à guérison complète, c'est-à-dire cinq à vingt-cinq jours suivant les cas et ne notèrent pas d'accidents toxiques dus à la streptomycine. Les deux bubons isolés durent être ponctionnés pour se résorber complètement. Tous les cas furent guéris complètement avec des doses de streptomycine de 5 à 25 grammes. En conclusion de leur observation, les auteurs rappelaient que les sulfamides ne s'imposaient comme thérapeutique que s'il existait une résistance aux sulfamides. La même année, R.-R. WILLCOX démontre avec DUHAM et RAKE, que la streptomycine a un effet trois mille fois moindre que la pénicilline sur le tréponème et pense que la streptomycine aura la plupart des indications des sulfamides dans les cas de maladies vénériennes où une syphilis associée est suspectée mais non prouvée, en particulier : blennorragie et chancre mou. Et WILLCOX cite à l'appui un de ses malades, syphilitique en période primaire, qui reçut, à titre expérimental, 6 centigrammes de streptomycine et dont l'ultramicroscope fut positif vingt-quatre heures après l'injection.

Poussant plus avant son expérimentation, WILLCOX, sur des malades syphilitiques primaires, injecte des doses de streptomycine allant de 3 à 7 g en deux à trois jours. Vingt-quatre heures après la première injection :

— 2 ultras sont encore positifs. 1 ultra est négatif (l'examen ne fut pas répété).

Quarante-huit heures après :

— 2 ultras furent encore positifs.

Mais tous les autres ultras faits ultérieurement furent négatifs.

L'auteur concluait que les petites doses de streptomycine étaient sans effet sur le tréponème, mais que les for-

tes, doses d'emblée ou la répétition fréquente de petites doses peuvent faire disparaître le tréponème du champ noir. Il était donc prudent de faire l'examen à l'ultra avant le traitement.

Une fois ce point acquis, WILLCOX expérimente l'effet de la streptomycine sur le chancre mou humain. A cette fin, il fait appel à des volontaires. Vingt-six se présentent à qui il inocule du pus de bubon. WILLCOX injecte 6 g de streptomycine pendant deux à cinq jours à 10 de ses volontaires.

Seize sujets inoculés servent de témoins et sont laissés sans traitement. Aucun des 10 sujets traités n'a fait de chancre. Par contre, 14 des 16 témoins sans traitement eurent des réactions positives.

Chez 2 porteurs de chancre mou traités par streptomycine, WILLCOX inocule du pus virulent de bubon ; ces deux sujets ne font aucune réaction. Cela confirme l'efficacité de la streptomycine, aussi bien dans l'affection expérimentale que naturelle. De plus, WILLCOX insiste sur l'action prophylactique de la streptomycine bien mise en évidence par son expérimentation.

En 1950, WILLCOX publie de nouveau 7 observations de sujets noirs porteurs de chancre mou et guéris par la streptomycine.

Le premier de ces malades avait deux chancres avec bubons : il fut guéri par un traitement de quatre jours à raison de 0,50 g de streptomycine par jour.

Le deuxième fut guéri par un traitement de cinq jours aux mêmes doses ; ce malade avait également deux chancres, mais un bubon volumineux dut être ponctionné.

Le troisième sujet avait des chancres multiples et des bubons énormes et douloureux : ces bubons furent ponctionnés et il reçoit pendant huit jours 0,50 g de streptomycine. La guérison fut rapide.

Dans le quatrième cas, il s'agissait d'un noir porteur de deux chancres sans bubon qui fut guéri par 4,5 g de streptomycine à raison de 0,50 g pendant neuf jours.

Le cinquième sujet traité le fut pendant trois jours à la même dose, la guérison ne fut qu'apparente car il y eut rechute le dix-septième jour. Il fut alors traité pendant quatre jours à raison de 0,50 g par jour.

Le sixième malade était porteur d'un chancre et d'un bubon. Traité par 1 g par jour pendant quatre jours, il guérit plus rapidement après ponction du bubon.

Enfin le dernier sujet avait de nombreux chancres sans bubon. Il reçut :

- le premier jour : 2 g en deux fois ;
- le deuxième jour : 1 g.

Il fut guéri dans un délai très court.

La même année, E. JAWETZ rapporte trois succès remarquables chez 3 malades atteints de chancre mou. Ces malades furent traités à l'hôpital de San Francisco par les sulfamides pendant quatre semaines sans résultats. Il s'agissait de sujets ayant déjà eu d'autres maladies vénériennes traitées par sulfamides et présentant une sulfamido-résistance. Devant l'inefficacité de ce traitement, ces malades furent traités par la streptomycine à raison de 2 g par jour pendant cinq jours. La guérison fut obtenue rapidement, ce qui confirmait les résultats obtenus par HIRSH et TAGGART quelques mois auparavant ; JAWETZ insistait alors sur les qualités de ce traitement :

- sa rapidité ;
- sa simplicité.

C'est au Portugal, en 1949, que AURELIANO DA FONSECA envisage le traitement du chancre mou par la streptomycine, non plus en injection intra-musculaire mais uniquement en applications locales. Cet auteur rapporte les premiers résultats de la thérapeutique avec la streptomycine en solution à 10 % appliquée localement pendant

plusieurs jours. Il note la cicatrisation complète des chancres mous non phagédéniques et suggère l'emploi de sa méthode comme traitement de cette affection. L'année suivante, le même auteur publie un rapport portant sur 36 cas de chancres mous traités par application de pommade de streptomycine (non plus solution à 10 %, mais pommade à 2 %); sur ces 36 malades, 26 furent guéris au maximum en quinze jours et les 10 autres en quarante jours.

L'auteur conclut que le traitement local par la streptomycine est très efficace.

En France, les premières publications datent de 1949; à cette époque, ROLLIER, CHAUSSÉE et MERET rapportent plusieurs cas de chancres mous traités par 3 g de streptomycine en quatre jours pour la forme simple, 6 g pour les formes compliquées.

Tous furent cicatrisés rapidement.

P. LAUGIER, également, préconise un traitement par la streptomycine à raison de 1 g pendant cinq jours. En 1950, ROLLIER et MAURY rapportent 50 observations de chancres mous. La posologie diffère selon qu'il s'agit de chancre mou (simple ou multiple sans retentissement ganglionnaire) ou de chancre mou avec réactions inflammatoires des ganglions inguinaux sans suppuration, ou chancre mou avec adénite suppurée (chancrellisée ou non). Aucun traitement local n'était associé. Dans deux cas, il y eut surinfection par un bacille streptomycino-résistant avec persistance, après cicatrisation locale, d'une adénopathie douloureuse cédant à la thérapeutique sulfamidée (25 g en cinq jours).

En 1952, les mêmes auteurs avec PELBOIS codifient leur méthode (0,50 g de streptomycine pendant deux à quatre jours) et guérissent en trois à douze jours la presque totalité des cas simples ou compliqués. Dans les adénites, en cas de signes inflammatoires, ils associent les sulfamides.

Ces doses sont un peu faibles à notre avis; notons d'ailleurs la restriction qu'apportent ces auteurs en disant « la presque totalité des cas ».

En 1951, MM. TRAMIER, L. ODDOZE rapportent 42 cas de chancrelle traités par la streptomycine.

Sur 42 malades traités par streptomycine :

— 32 le sont par voie générale ;

— 10 par application locale.

A. STREPTOMYCINOTHÉRAPIE LOCALE.

Streptomycine : solution chlorurée isotonique à la dose de 0,50 à 1 g par jour sous forme de compresses humides fréquemment renouvelées.

Sur ces 10 cas, il y avait :

1° 5 *chancres mous uniques* :

4 succès après quatre à treize jours ;

1 échec manifesté par bubon inguinal au sixième jour (traité par sulfamides et vaccin).

2° 5 *chancres mous multiples* :

2 succès après treize à vingt jours ;

3 succès après six, huit et quatorze jours.

Ces malades furent guéris par la streptomycinothérapie générale en six jours.

B. STREPTOMYCINOTHÉRAPIE PAR VOIE GÉNÉRALE.

Un gramme en deux injections pendant une période de sept jours.

Il s'agit de 32 malades dont :

1° 11 *chancres mous uniques* :

10 succès rapides (sept à treize jours), stérilisation au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures ;

échec sur un porteur de chancre mixte qui guérit après pénicilline instituée contre la syphilis.

2° 5 *chancres mous multiples* :

5 succès rapides en quatre, cinq ou six jours.

3° 8 *chancres mous avec début de bubons* :

6 succès complets avec disparition de l'adénopathie entre dix et dix-huit jours ;

2 échecs : cicatrisation des chancres mais bubons fluctuants.

4° 8 *chancres mous avec bubons constitués* :

4 succès : disparition des bubons en dix jours ;

4 échecs : marqués par la même dissociation entre l'évolution des lésions cutanées qui cicatrisent alors que les complications ganglionnaires persistent et nécessitent l'emploi des sulfamides ou du vaccin.

A titre expérimental, 2 malades atteints de chancres mous du sillon balano-préputial et d'une adénite aiguë furent mis au traitement, l'un par la streptomycine, l'autre par le vaccin (Dmelcos intra-veineux).

Au quatrième jour : celui traité par la vaccin présentait un bubon indolent en voie de résolution, par contre le chancre n'avait été en rien modifié.

Le malade traité par l'antibiotique avait complètement cicatrisé son chancre mais le bubon inchangé immobilisait le sujet au lit.

Il ressortait de ce travail que les chancres mous, les chancres multiples sans complications ganglionnaires bénéficient du traitement par l'antibiotique alors que les complications ganglionnaires répondent assez mal à l'administration de streptomycine.

C'est pourquoi ces auteurs préfèrent les thérapeutiques classiques par les sulfamides et le vaccin chancrelleux chez les sujets porteurs de complications ganglionnaires.

Observations

Nous allons maintenant étudier rapidement les 15 cas de chancres mous traités dans le service de vénérologie du Val-de-Grâce, par la streptomycine.

Notre étude porte sur 15 cas de chancres mous. Sur ces 15 malades, 14 sont des militaires européens, un est soldat indigène. Tous les chancres mous furent contractés hors de France :

- 9 en Indochine ;
- 2 au Maroc ;
- 1 à Madagascar ;
- 1 aux Indes ;
- 1 à Colombo ;
- 1 en A.O.F.

Dans 5 cas, il s'agissait de chancres mous avec adénopathie satellite banale (observations n^{os} 4, 6, 7, 8, 11).

Dans 8 cas, le chancre mou s'accompagnait de bubons unilatéraux ou bilatéraux (observations n^{os} 1, 2, 3, 10, 12, 13, 14, 15).

Enfin un sujet présentait, en plus d'un bubon du côté droit, une fistule avec phagédénisme (observation n^o 5). Un malade présentait un chancre sans aucune adénopathie (observation n^o 9).

MODE DE TRAITEMENT

La streptomycine employée est la dihydrostreptomycine. Le solvant, du sérum physiologique, en général 4 cm³ en injection intra-musculaire. La dose employée est de 1 g par jour. Dose totale : de 3 à 10 g.

Dans un seul cas (observation n° 13), la dose fut portée à 15 g parce que le sujet était porteur de son chancre mou depuis un mois et qu'il ne restait en France que dix jours.

Pour ce malade, les doses furent de 2 g pendant les six premiers jours, et de 1 g les trois jours suivants.

Localement, dans 6 cas les ulcérations génitales furent recouvertes de poudre de sulfamides, ce qui d'ailleurs ne semble pas hâter beaucoup la cicatrisation.

En aucun cas nous n'avons observé de troubles ou de réactions aux injections de dihydrostreptomycine.

Nous allons maintenant étudier en détail les observations de nos malades traités dans le service.

OBSERVATION N° 1

N... Bernard, trente-deux ans.

A présenté, lors de son rapatriement d'Indochine, sur le « Pasteur », un chancre mou survenu huit jours après le rapport infectant à Saïgon.

Adénopathie fistulisée et formation d'un paraphimosis inflammatoire.

A l'entrée dans le service, on note :

Verge fortement inflammatoire, en « battant de cloche » ; phimosis serré permettant cependant de voir la limite de l'ulcération.

La palpation du gland révèle une masse dure, peut-être en rapport avec un chancre mixte. Dans le creux inguinal droit, ulcération creusante à bords rouges, épais, indurés; coloration rouge foncée des téguments voisins. L'intra-dermo-réaction au Dmelcos est fortement positive.

L'ultra pratiqué sur la sérosité se révèle négatif.

Le malade est mis au traitement à raison de 1 gramme de streptomycine par jour pendant cinq jours. On note rapidement (huitième jour) le débute de la cicatrisation du bubon, la diminution rapide et nette du phimosis avec disparition des zones d'induration constatées lors des précédents examens.

Le traitement est alors poursuivi par applications de poudre de sulfamides localement. Les lésions (adénites et ulcérations) sont entièrement cicatrisées en trois semaines.

La sérologie est restée négative.

OBSERVATION N° 2

D... Roger, trente-cinq ans. Rapatrié de Madagascar.

Entré dans le service le 3 juin 1950 pour maladie de NICOLAS et FAVRE.

Dans les antécédents, on note une spécificité contractée en 1949.

Traité par novar $0,90 \times 4$ et bismuth 3 par semaine pendant trois mois.

A l'entrée dans le service, on note :

Adénopathie inguinale apparue le 20 mars sans cause locale ou régionale apparente, augmentation de volume progressive avec apparition d'une douleur dans le groupe inguinal droit. Malade anorexique, apyrétique dont l'état général est médiocre.

— Du côté gauche, on note :

Ganglions inguinaux superficiels, nettement augmentés de volume, se répartissant en deux groupes :

1° l'un externe, bien limité;

2° l'autre interne, adhérent à la peau qui est rouge, œdématisée.

— Du côté droit, on note :

Ganglions inguinaux, réguliers, semblant banaux, mais qui sont douloureux.

A l'entrée dans le service, la réaction de FREI est négative. Par contre, l'intra-dermo-réaction au Dmelcos est fortement positive.

Le sujet est mis au traitement à raison de 1 g par jour pendant cinq jours. On constate après ce traitement une amélioration importante des adénopathies qui sont en voie de disparition et qui ne sont plus douloureuses. Après huit jours d'hospitalisation, le sujet sort complètement guéri.

OBSERVATION N° 3

P... Amabale, trente-trois ans, originaire de Pondichéry.

Apparition le 12 novembre 1950 de trois ulcérations du sillon balano-préputial. Rapport infectant aux Indes, un mois auparavant. Après un traitement local aux sulfamides et au mercurochrome, disparition de deux ulcérations.

Vu en consultation le 29 novembre : présence de deux petites ulcérations avec adénopathies inguinales bilatérales peu importantes. La sérologie syphilitique est négative. L'examen à l'ultra-microscope est également négatif.

Quelques jours après, on note une importante adénopathie inguinale gauche, inflammatoire, douloureuse, du volume d'un gros œuf de pigeon.

Une intra-dermo-réaction au Dmelcos est faite qui se montre très fortement positive. Le sujet est alors mis au traitement par la streptomycine à raison de 1 gramme par jour pendant cinq jours. Après ce traitement, on note la fonte complète du bubon inguinal gauche et la cicatrisation des ulcérations. Le traitement est alors poursuivi par applications de poudre de sulfamides. Le

malade, revu au début du mois de janvier, est complètement guéri. La sérologie est demeurée négative.

OBSERVATION N° 4

H... Claude, vingt et un ans, rapatrié d'Indochine.

Ulcération du prépuce apparue deux jours après un rapport à Colombo.

Malade vu vingt jours après le début de l'ulcération. L'examen montre : ulcération du sillon au voisinage du frein, formée de deux parties distinctes : une ulcération centrale de 4 mm de diamètre à fond purulent, et une érosion périphérique jambonnée et suintante de 3 cm de diamètre. Induration périphérique nette. Adénopathie inguinale bilatérale banale. L'examen à l'ultramicroscope est négatif. L'intra-dermo-réaction au Dmelcos est positive. Le sujet reçoit alors 3 grammes de streptomycine en trois jours. Au quatrième jour, on s'aperçoit du début de la cicatrisation, le traitement est poursuivi localement par poudre de sulfamides. Guérison rapide.

OBSERVATION N° 5

M... Guy, vingt ans, rapatrié d'Indochine pour : séquelles de chancre mou, à allure phagédénique, du fourreau de la verge.

Histoire de la maladie :

Malade ayant présenté le 29 mars 1950 un chancre du frein, indolore, avec une adénopathie inguinale gauche indolore également.

Le même jour, une intra-dermo-réaction est pratiquée qui est positive. L'examen à l'ultramicroscope montre la présence de tréponèmes. Le sujet est alors mis au traitement spécifique (cyanure de mercure).

Le 9 avril 1950 : le ganglion inguinal gauche est incisé et drainé. Le traitement spécifique est alors poursuivi par une série

mixte novar-bismuth. Un mois après, un petit abcès du prépuce se forme et entraîne un phimosis pour lequel on pratique une circoncision. La cicatrisation ne se fait pas. Il se produit au contraire un décollement progressif de tout le fourreau.

Hospitalisé du 31 juillet 1950 au 17 août 1950 : la cicatrisation ne se fait toujours pas, tant au niveau du ganglion que du fourreau. Le 28 août, nouvelle intervention sur l'abcès du fourreau avec curetage. Traitement spécifique poursuivi. Le 11 septembre 1950, apparition de deux bubons inguinaux gauches ramollis. Incision, pénicilline, sulfamides. Quelques jours après, apparition d'un bubon inguinal droit.

Entré dans le service le 1^{er} novembre 1950. On note :

- 1° cicatrices rétractiles du fourreau;
- 2° cicatrices de l'incision du bubon gauche;
- 3° bubon inguinal droit en voie de ramollissement.

Une nouvelle intra-dermo-réaction au Dmelcos est faite le 2 novembre, qui se montre très fortement positive. On constate de plus, la présence d'un écoulement urétral à gonocoques. Le sujet est alors mis au traitement par la streptomycine. Il reçoit : 1 gramme par jour pendant cinq jours.

On constate après ce traitement la disparition progressive des adénopathies inguinales et l'arrêt de l'écoulement urétral.

Le traitement spécifique est poursuivi régulièrement.

OBSERVATION N° 6

V... Jean, quarante-trois ans.

Ulcération du fourreau apparue quatre jours après un rapport suspect à Saïgon. Cinq jours après l'apparition de l'ulcération, survient une adénopathie inguinale droite.

A l'entrée dans le service, on constate :

Ulcération superficielle, recouverte d'une croûte, arrondie, non douloureuse, un peu indurée à la périphérie. Adénopathie inguinale droite peu sensible, très dure, ne semblant pas inflammatoire.

L'examen à l'ultramicroscope est négatif.

L'intra-dermo-réaction au Dmelcos est fortement positive.

Le sujet est mis au traitement à raison de : 6 grammes de streptomycine en six jours.

On note dès le dixième jour : cicatrisation presque complète de l'ulcération.

L'adénopathie est réduite au volume d'un pois alors qu'elle était de celle d'un œuf de pigeon.

Trois jours après, la guérison est complète.

La sérologie demeure négative.

OBSERVATION N° 7

F... Henri.

Vient à la consultation le 22 mars 1950 pour une ulcération du frein apparue quatre jours après le rapport infectant.

On note une petite ulcération superficielle siégeant sur le bord gauche du frein, de la taille d'une tête d'épingle en verre, recouverte d'un enduit jaunâtre, non indurée, douloureuse, sans adénopathie.

L'examen à l'ultramicroscope est négatif.

Un nouvel examen à l'ultramicroscope est également négatif le lendemain.

Le 30 mars, on note l'extension des lésions et l'apparition de petits ganglions inguinaux sans caractères particuliers.

La cuti-réaction au Dmelcos est positive.

Le sujet reçoit le premier gramme de streptomycine le 30 mars et un deuxième gramme le lendemain. Après ces deux grammes, on note une amélioration locale; l'ulcération est en voie de cicatrisation. Diminution des adénopathies inguinales.

Le traitement est poursuivi par applications de poudre de sulfamides localement. La cicatrisation est obtenue d'une façon complète très rapidement.

La sérologie est demeurée négative.

OBSERVATION N° 8

N... Claude, sujet de vingt-trois ans, rapatrié d'Indochine.

Apparition le 1^{er} juin de deux petites ulcérations infectées secondairement. On note une adénopathie inguinale gauche douloureuse. L'examen à l'ultramicroscope est négatif. La réaction au Dmelcos est fortement positive. Le sujet est mis au traitement par la streptomycine à raison de 1 gramme par jour pendant trois jours. Localement, applications de poudre de sulfamides.

Dès le troisième jour du traitement, on note une amélioration très nette.

L'adénopathie est moins douloureuse. La cicatrisation des ulcérations est en bonne voie. Le traitement est alors poursuivi uniquement par applications locales de poudre de sulfamide.

La guérison totale est obtenue après treize jours.

OBSERVATION N° 9

C... Serge.

Sujet rapatrié du Maroc, lieu du rapport infectant.

Se présente à la consultation le 30 juillet 1951.

Les lésions rappellent celles de folliculite du fourreau. Absence d'adénopathie. L'examen à l'ultramicroscope est négatif. Trois jours après, les lésions se creusent et s'étendent. L'examen à l'ultramicroscope est toujours négatif.

La réaction au Dmelcos est fortement positive.

Le sujet reçoit alors 1 g de streptomycine pendant cinq jours et localement de la poudre de sulfamides.

La guérison est obtenue rapidement par ce traitement.

La sérologie est demeurée négative.

OBSERVATION N° 10

L... Richard.

Sujet de vingt-trois ans. Apparition le 23 décembre 1951 d'une petite lésion du sillon balano-préputial dont il ne reste plus aucune trace quand le sujet vient consulter, le 4 janvier 1952. On note la présence d'une adénopathie inguinale gauche, volumineuse, plus ou moins fluctuante, un peu douloureuse. La contamination a eu lieu à Saïgon. L'examen à l'ultramicroscope de la sérosité prélevée par ponction ganglionnaire est négatif. La réaction au Dmelcos est fortement positive.

Le sujet reçoit 6 grammes de streptomycine. On note alors une diminution nette de la douleur mais la persistance de l'adénopathie. Le traitement est poursuivi pendant quatre jours encore; après ces 10 grammes, l'adénopathie se réduit à une petite masse fibreuse non douloureuse. La sérologie est négative. Tout traitement est interrompu alors et l'on note la disparition complète de l'adénopathie après quinze jours.

OBSERVATION N° 11

M. J... Henri, vingt ans.

Apparition, quinze jours après un rapport, d'ulcérations en couronne du gland et d'un paraphimosis inflammatoire. Le rapport infectant avait eu lieu au Bousbir de Meknès.

Adénopathie inguinale douloureuse sans qu'il soit possible de parler de bubon.

Sérologie négative. Ultramicroscope négatif.

Intra-dermo-réaction au Dmelcos faiblement positive.

Traitement.

Le sujet est traité par la streptomycine (un gramme par jour en injections intramusculaires).

Après trois jours, on note : cicatrisation très nette des ulcérations presque entièrement disparues après 3 grammes de streptomycine. L'adénopathie qui était importante et douloureuse a considérablement diminué et la douleur a complètement disparu.

Un quatrième gramme de streptomycine est injecté et l'on note dans les jours suivants la guérison complète du sujet.

OBSERVATION N° 12

K... Roger, vingt-cinq ans, quartier maître de la Marine, se présente le 5 novembre 1951 avec une ulcération du frein ayant débuté vers le 2 octobre 1951 à Saïgon où il avait été traité par applications locales de sulfamides.

Un examen à l'ultramicroscope est négatif à Saïgon.

Le 7 novembre, un nouvel examen à l'ultramicroscope est encore négatif, mais l'intra-dermo-réaction au Dmelcos est faiblement positive.

Traitement.

Streptomycine intramusculaire à raison de 1 gramme par jour pendant six jours. Dès le quatrième jour du traitement, on note : cicatrisation de l'ulcération en bonne voie. L'adénopathie, très minime et non douloureuse, reste inchangée. Le malade reçoit encore 2 grammes de streptomycine. La guérison est complète après ces 6 grammes de streptomycine.

OBSERVATION N° 13

M... P...

Apparition, quatre jours après un rapport à Saïgon, de trois petites ulcérations douloureuses siégeant au niveau du sillon et au voisinage du frein.

Un examen à l'ultramicroscope est négatif le 8 mars. La recherche du bacille de Ducrey dans la sérosité est négative le 13 mars 1952. La sérologie est négative à cette époque. Il est traité à Saïgon par applications locales de poudre de sulfamides.

Apparition vers le 20 mars d'un bubon douloureux.

Vient dans le service le 28 mars. L'intra-dermo-réaction au Dmelcos se montre alors très fortement positive.

Traitement. °

Streptomycine intramusculaire à raison de 2 grammes par jours étant donné l'ancienneté des lésions (un mois) et le caractère très douloureux du bubon.

Dès le 31 mars, on note : diminution de l'adénopathie après une réaction locale le lendemain du Dmelcos. L'épidermisation des chancres est déjà commencée.

Le 1^{er} avril 1952 : diminution du bubon supérieur mais augmentation du bubon inférieur qui est douloureux et semble prêt à se fistuliser. La cicatrisation des chancres suit son cours.

Le 2 avril : diminution de volume des deux bubons qui ne sont plus douloureux; la peau est moins tendue, l'épidermisation des ulcérations en bonne voie.

Le 11 avril : après 15 grammes de streptomycine, les adénopathies ont presque complètement disparu, il ne reste qu'un tissu fibreux indolore.

Les ulcérations sont en voie de cicatrisation complète.

OBSERVATION N° 14

G... Georges, vingt-deux ans. Rapatrié d'Indochine.

Vu en consultation le 13 août 1952 : présente une ulcération du sillon balano-préputial importante, cratériforme, à bords non indurés, légèrement douloureuse. Adénopathies inguinales inflammatoires.

Derniers rapports le 20 juillet 1952 au B.M.C. de Saïgon.

Apparition du chancre le 25 (embarqué le 26). Traité à bord par applications locales de poudre de sulfamides, bains de permanganate. Aucune amélioration, mais au contraire extension du chancre qui s'infecte et devient de plus en plus douloureux.

Intra-dermo-réaction au Dmelcos faite au Val-de-Grâce : positive.

Malade mis à la streptomycine le 16 août 1952 à raison de 1 gramme par jour. Après 3 grammes : cicatrisation complète du chancre et disparition des adénopathies.

Dix jours après : apparition d'un bubon inguinal gauche très douloureux : le sujet reçoit alors 1 gramme de streptomycine par jour pendant six jours.

A ce moment, on constate que, malgré la streptomycine, le bubon s'est considérablement développé et que la douleur est de plus en plus aiguë.

Devant ces faits, la sulfamidothérapie est instituée à raison de 6 grammes par jour pendant cinq jours.

La résolution est rapide et les phénomènes douloureux disparaissent en même temps. Guérison clinique au bout de six jours. Sérologie demeurée négative.

OBSERVATION N° 15

L... Raymond, vingt et un ans, rapatrié d'A.E.F.

Ulcération du sillon balano-préputial apparue cinq jours après un rapport avec une indigène de Douala vers le 10 août 1952. Vu à l'hôpital Saint-Louis le 29 août 1952. Dirigé vers le Val-de-Grâce.

A son arrivée, on constate une ulcération creusante du frein, douloureuse avec une adénopathie inguinale gauche douloureuse et importante. La provenance (A.E.F.) fait suspecter un chancre mou d'autant que six examens à l'ultramicroscope se montrent négatifs.

Intra-dermo-réaction au Dmelcos positive. B.W. négatif.

Le sujet est mis à la streptomycine et reçoit le premier et le deuxième jour 2 grammes, puis 1 gramme par jour pendant quatre jours. En même temps, 6 grammes de thiazomide par jour.

Au sixième jour, on constate la cicatrisation complète du chancre, mais la persistance et même l'augmentation du bubon inguinal gauche qui doit être incisé le 12 septembre 1952.

Une intra-dermo-réaction au Dmelcos est de nouveau faite le 18 septembre 1952 qui se montre nettement positive.

Après incision du bubon, la cicatrisation complète est obtenue en dix jours.

La sérologie du 19 septembre 1952 est négative.

Pour juger des résultats obtenus par la streptomycinothérapie dans l'infection chancreuse, il semble qu'il faille considérer : d'une part, le chancre avec ou sans adénopathies discrètes et, d'autre part, les bubons et les complications.

En ce qui concerne le chancre, les résultats sont constants. Tous sont cicatrisés en quelques jours avec des doses allant de 3 à 15 grammes. Ce sont des doses fortes, mais il ne semble pas qu'il y ait intérêt à dépasser 3 à 5 grammes. ROLLIER, PELBOIS et MAURY ne font même que 2 grammes à raison de 0,50 g par jour pendant quatre jours et obtiennent la guérison de la presque totalité des cas en trois à douze jours (Bull. Soc. Française de Dermatologie et Syphiligraphie, 1952, 59, 210).

Sur nos 14 malades présentant un chancre, nous avons obtenu 14 cicatrisations complètes. Il ne nous a pas semblé que l'application *in situ* de poudre de sulfamides accélère de façon notable la cicatrisation du chancre.

Pour ce qui est des adénopathies discrètes, le traitement par la streptomycine les résorbe complètement en dix à vingt jours.

Le problème thérapeutique se pose d'une façon plus difficile, quand il s'agit des bubons très inflammatoires ou suppurés.

a) La streptomycine ne prévient pas toujours la formation du bubon (observation n° 14) : après 3 g de strep-

tomycine, cicatrisation du chancre, mais dix jours après, apparition d'un volumineux bubon qui résiste à 6 g de streptomycine et ne se résorbe que par la sulfamidothérapie 6 g pendant cinq jours.

b) La streptomycine suffit en général pour guérir les bubons. Sur 8 bubons traités par streptomycine :

— 2 échecs complets (observations n^{os} 14, 15), bubons inchangés après 10 g et 8 g ;

— 3 succès complets (observations n^{os} 2, 3, 5) avec des doses de 5 g ;

— 3 succès avec des doses de 10 g, 6 g, 15 g pour les cas n^{os} 10, 12 et 13) dont les bubons avaient été généralement améliorés par des doses de 6, 4 et 8 g.

Faut-il donc augmenter les doses de streptomycine au-dessus de 10 g lorsqu'il s'agit de bubons importants ? Les cas n^{os} 14 et 15 ne nous y encouragent pas. Faut-il employer systématiquement dans tous les cas de bubons les sulfamides *per os* associés à la streptomycinothérapie, comme le préconisent ROLLIER, PELBOIS et MAURY ? Le cas n^o 14 nous y encouragerait, mais nous avons 6 succès sur 8 cas avec la streptomycine seule et, de plus, dans l'observation n^o 15, le sujet, malgré la sulfamidothérapie associée à la streptomycine, a conservé son bubon important et aussi douloureux ; la guérison ne fut obtenue que par l'incision du bubon.

Quoi qu'il en soit, si la streptomycine seule n'arrive pas à résorber le bubon, il semble logique d'administrer les sulfamides, d'avoir recours à la vaccinothérapie et à l'incision.

Nous parlerons peu du phagédénisme chancrelleux ; notre expérience ne portant que sur un cas (observation n^o 5) qui fut guéri par 5 g de streptomycine. D'ailleurs, ce malade ayant en même temps contracté une syphilis, le traitement spécifique (cyanure de mercure) est certainement intervenu dans la guérison du chancre, comme l'avait montré MILIAN.

De tous ces faits, on peut conclure que la streptomycine se révèle comme le médicament de choix de l'infection chancreuse. Ses avantages sont incontestables.

Au point de vue individuel :

1° Guérison rapide, sans fatigue pour le malade, d'où traitement ambulatoire possible sans arrêt de travail pour l'intéressé dans la plupart des cas.

2° Action minime, aux doses employées, sur le tréponème : importance pour le chancre mixte qui persiste après le traitement par la streptomycine seule. Avantage sur la pénicilline sur ce point.

C'est le traitement idéal lorsque les sujets à traiter sont résistants aux sulfamides et lorsque le diagnostic de chancre mixte n'est pas formellement posé.

Au point de vue social :

C'est le traitement de choix par sa simplicité et son prix de revient peu onéreux, ce qui est à considérer dans les pays où les dispensaires ont à traiter 10 à 30 chancres par matinée.

Enfin les inconvénients du traitement sont minimes. On cite :

- des réactions histaminiques ;
- des céphalées ;
- des perturbations neurologiques ;
- des réactions cutanées.

A vrai dire, nous n'avons jamais constaté le moindre malaise chez nos malades, ni relevé la notion de troubles quelconques dans les publications des auteurs.

Le traitement du chancre mou, comme d'ailleurs celui de toutes les maladies vénériennes, est à un tournant de son évolution, car si l'action antisiphilitique définitive de cures courtes d'antibiotiques était démontrée, « il pourrait être tentant d'associer par une thérapeutique antibiotique polyvalente le traitement curatif de la chancreuse et le traitement abortif d'une syphilis possible » (DE GRACIANSKY).

Conclusions

I. — Depuis les recherches expérimentales de MONTARA et SAITO, et les premiers essais cliniques de HIRSCH et TAGGART, la streptomycine a pris place dans l'arsenal thérapeutique du chancre mou.

II. — Les quinze observations rapportées dans ce travail confirment les résultats constatés par les auteurs étrangers ou français, en particulier ceux de ROLLIER et de ses collaborateurs.

III. — La streptomycine constitue à elle seule un traitement efficace, rapide et simple du chancre mou non compliqué. La commodité de son emploi en fait une excellente méthode de dispensaire.

IV. — Dans les chancres mous compliqués de bubons inguinaux suppurés, la streptomycine, quoique habituellement suffisante, peut parfois être mise en échec. Dans cette éventualité, les sulfamides doivent être associés à l'antibiotique et un traitement chirurgical (incision) peut être nécessaire.

V. — Dans le cas d'un chancre mixte, la streptomycine ne paraît pas capable de masquer ou de modifier l'évolution normale de l'infection tréponémique, et de ce fait ne peut gêner le diagnostic clinique ou biologique.

Vu, le Doyen :
BINET

Vu, le Président de Thèse :
DEGOS

Vu et Permis d'imprimer,
le Recteur de l'Académie de Paris :
SARRAILH

Bibliographie

- AURELIANO DA FONSECA. — *Trabachos Soc. Port. Dermatol. Venerol.*, 1949, 2, p. 129-131.
- *Jornal de Medico*, 1950, 16, 396, p. 299.
- CONCEIRO. — *Dia Med.*, 18, 1977-1994, 16 dec. 1946.
- HENNEBERG. — *Berl. Med. Tsch.*, 1, 130-132, january 1950.
- JAWETZ. — *Archives of Dermatology and Syphilo*, 57, n° 5, mai 1948, p. 916-918.
- MORTARA et SAITO. — *Am. J. Syph. Gonorr. et Ven. Dis.*, 31, 20, 1947.
- *Am. J. Syph. Gonorr. et Ven. Dis.*, 30, 352-360, july 1946.
- OCHOA (E.). — *Rev. Assoc. Med. Argentina*, 63, 465-468, oct. 1949.
- REYMANN. — *Acta Path. und Microbiol. Scandinav.*, 26, 309-318, 1949.
- ROLLIER, CHAUSSÉE et MÉRET. — *Soc. Franç. de Derm. et Syph.* 8 décembre 1949; in : *Presse Médicale*, 4, p. 55, 1950.
- ROLLIER et MAURY. — *Maroc Méd.*, 297, p. 239, 1950.
- ROLLIER et PELBOIS. — *Soc. de Méd. et d'Hygiène au Maroc*, 20 février 1952.
- ROLLIER, PELBOIS et MAURY. — *Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph.*, 59, 1952, 210.

TAGGART et HIRSH. — *J. Venereal Disease Information*, 1948,
29, p. 47-50.

TRAMIER (G.) et ODDOZE (L.). — *Marseille Médical*, 1951, n° 3,
p. 111.

WETHERBEE et OTHERS. — *Am. J. Syph. Gonorr. and Ven. Dis.*

WILLCOX (R.-R.). — *Lancet*, 1950, vol. 158, p. 396-398.

— *British Med. J.*, décembre 1948, p. 1015.

